

Title	高Ca血症を呈した浸潤性腎移行上皮癌の1例
Author(s)	田中, 方士; 大木, 健正; 原, 繁; 五十嵐, 辰男; 村上, 信乃; 松寄, 理; 長尾, 孝一; 安田, 敏行
Citation	泌尿器科紀要 (1991), 37(7): 743-746
Issue Date	1991-07
URL	http://hdl.handle.net/2433/117224
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

高 Ca 血症を呈した浸潤性腎移行上皮癌の 1 例

旭中央病院泌尿器科 (部長: 村上信乃)

田中 方士, 大木 健正, 原 繁
五十嵐辰男, 村上 信乃

帝京大学市原病院病理学教室 (主任: 長尾孝一教授)

松寄 理, 長尾 孝一

千葉大学医学部小児科学教室 (主任: 新美仁男教授)

安 田 敏 行

A CASE OF INFILTRATIVE TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF KIDNEY WITH HYPERCALCEMIA

Masashi Tanaka, Takemasa Oki, Shigeru Hara,
Tatsuo Igarashi and Shino Murakami

From the Department of Urology, Asahi General Hospital

Osamu Matsuzaki and Koichi Nagao

From the Department of Pathology, Ichihara Hospital, Teikyo University, School of Medicine

Toshiyuki Yasuda

From the Department of Pediatrics, Chiba University, School of Medicine

A 73-year-old man was admitted to our hospital with chief complaint of macrohematuria. Computerized tomography revealed enlargement of right kidney, tumor thrombi and lymph nodal involvement. Distant metastases were found in liver, lung and pelvis. We performed conservative therapy including right renal embolization. However, serum calcium levels continued to increase. Patient died from renal failure and pneumonia after 2 months, and autopsy was performed. Histological examination revealed infiltrative transitional cell carcinoma of the right kidney. PTH like peptide was measured 1 ng/gram wet tissue from the primary tumor and 16.6 ng/gram wet tissue from the metastatic liver tumor.

(Acta Urol. Jpn. 37: 743-746, 1991)

Key words: Hypercalcemia, PTH like peptide, Infiltrative transitional cell carcinoma, Kidney

緒 言 症 例

腎および腎盂腫瘍に伴う高 Ca 血症は、真田¹⁾によれば、それぞれ、26%、13%に出現するとされ、決して稀なものではない。この成因として、最近では腫瘍由来の液性因子により高 Ca 血症を呈する humoral hypercalcemia of malignancy (以下 HHM) が注目されている。今回われわれは、HHM と思われる浸潤性非乳頭状移行上皮癌を経験したので報告する。

患者: 73歳, 男性

主訴: 血尿

家族歴: 1975年より高血圧症で内服治療中。1977年胃潰瘍

現病歴: 1988年9月下旬より肉眼的血尿を認め、10月20日、当科受診した。DIP、超音波検査で異常を認めたため、精査目的で入院となった。

入院時現症: 身長 151 cm, 体重 47 kg, 胸部理学的所見、腹部理学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見：白血球増多 ($10,500/\text{mm}^3$), CRP 上昇 (15.5 mg/dl), 血沈亢進 (76 mm/時), を認めた。また, LDH の上昇 (775 IU/L), K 値の低下 (2.5 mEq/L) を認めた。検尿では, 蛋白 (+), 沈渣にて, RBC 20~30/毎, WBC 多数/毎を認めた。尿

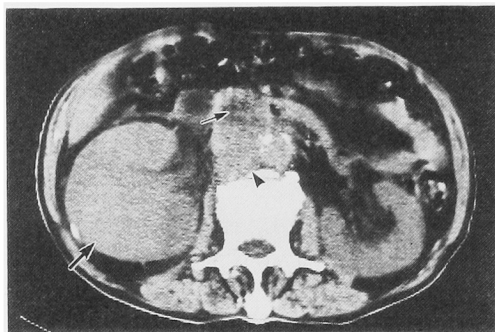


Fig. 1. Computerized tomography showed enlargement of right kidney (\uparrow), tumor thrombi (\uparrow), and lymph nodal involvement (\blacktriangle).

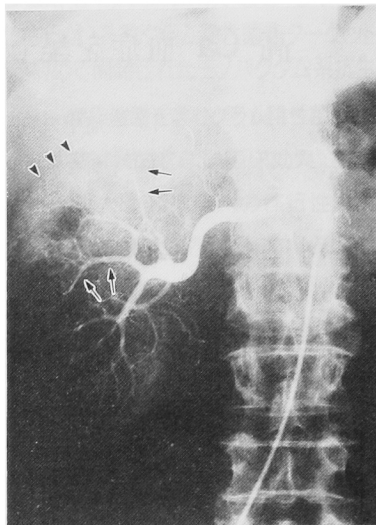


Fig. 2. Angiography of right kidney demonstrated stretched intrarenal artery (\uparrow) and fine neovascularity (\blacktriangle) in the peripheral region of tumor.

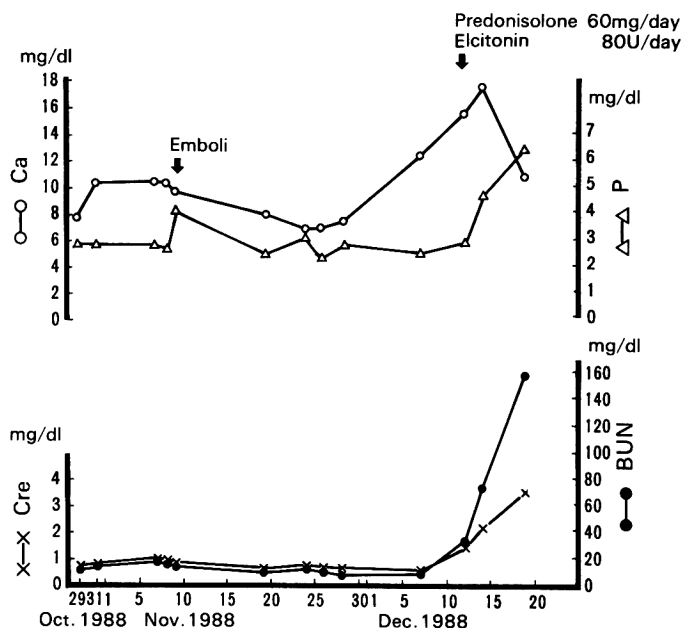


Fig. 3. Chronological changes of serum calcium, phosphate, creatinine, and BUN levels.

細胞診は class IIIb であった。腫瘍マーカーは IAP $1,498 \mu\text{g/ml}$, TPA $1,500 \text{ U/L}$ 以上と高値を示した。

X線所見：胸部単純では, 左肺野にコイン状陰影を認めた。DIP では, 右腎の腫大および上腎杯の変形, 中~下腎杯の辺縁不整を認めた。CT では, 右腎腫大

の他, 傍大動脈リンパ節の腫大および大静脈内の血栓を認めた (Fig. 1)。また腸骨にも転移が見られた。選択的腎動脈造影では, 腎内動脈の伸展, 腫瘍血管末梢の blush 状増生を認めた (Fig. 2)。下大静脈造影では, 下大静脈の左右総腸骨合流部以上の閉塞が見ら

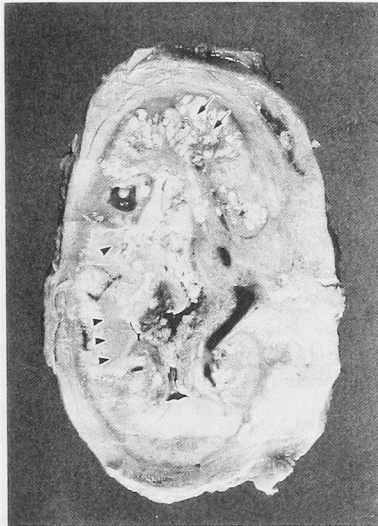


Fig. 4. Gross appearance of the right kidney. Multiple nodules of tumor (↑) were observed. Some of the renal medulla remained intact (▲).

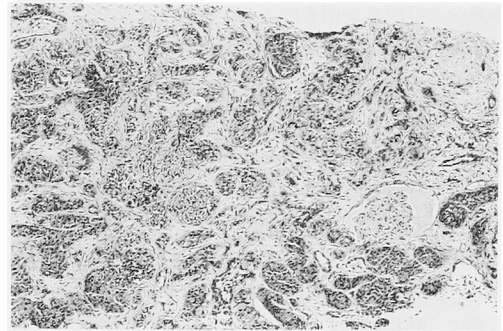


Fig. 5. Transitional cell carcinoma of the right kidney. (H & E stain, ×25)

病理組織学的所見: 右腎では腫瘍は壊死傾向が強いが、腎実質内より腎盂にかけて移行上皮癌の浸潤が認められ、乳頭部では尿細管を伝って腫瘍伸展が著明であり、浸潤型移行上皮癌の所見であった (Fig. 5)。右腎原発巣の壊死部、肺動脈、腎尿細管に石灰沈着を認め、また、転移部以外の骨には骨りょうの狭小化など、osteolytic な変化を認めた。副甲状腺には、病理学的に腺腫などの病変は認められなかった。なお、残存した腎原発巣から、PTH like peptide (以下 PLP) が、1 ng/gram wet tissue 検出され、さらに肝転移巣から PLP が、16.6 ng/gram wet tissue 検出された。なお、検出方法は Henderson ら⁹⁾、Rabbani ら¹⁰⁾によった。

Table 1. Factors responsible for hypercalcemia

- | |
|---|
| 1) Prostaglandin ^{2,3)} |
| 2) 1,25-dihydroxy Vit D ^{4,5)} |
| 3) Transforming growth factor ^{6,7)} |
| 4) Interleukin 1 alpha ⁸⁾ |
| 5) PTH like peptide ⁹⁻¹¹⁾ |

れた。以上より、 $T_4V_2N_3M_1$ と診断した。全身状態不良、肺、肝、骨転移の存在、血栓の範囲より手術不適と判断し、11月9日、原発巣に対して右腎動脈塞栓術を施行し、同時に経皮的針生検を施行した。その結果腎移行上皮癌との診断を得、M-VAC 療法を試みたが完遂できなかった。入院後の血中 Ca, P, BUN, Cre の経時変化を Fig. 3 に示した。入院後7日より Ca 値の上昇を認めたが、11月9日、塞栓術施行後より正常に回復した。しかし、1ヵ月後より Ca 値の再上昇をきたしたので、ステロイド、エルシトニンによる治療を行ったが、以後腎不全および肺炎を併発し12月24日死亡した。

剖検時所見: 右腎の断面では、被膜形成がなく、境界不鮮明な灰白色腫瘍が認められ、上極を中心として中極から下極にかけて腎実質内に腫瘍結節が多発していた (Fig. 4)。また、腫瘍内には腎乳頭部組織の残存が認められた。一方、腎盂粘膜には肉眼的に隆起病変を認めず、腎盂の形は比較的保たれていた。さらに、腸骨に単発性、肝に多発性の転移巣が見られた。

考 察

悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症は、その発症機序より骨溶解の亢進による local osteolytic hypercalcemia と腫瘍から液性因子が産生されることにより高 Ca 血症が惹起される HHM の2つに大別される。現在までに、HHM の原因としてさまざまな因子が考えられている (Table 1)。このうち PLP は、141個のアミノ酸からなる分子量約16,000の物質であることが知られている。この PLP のN端側14個のアミノ酸のうち8個は PTH と同一であることを始め、PLP と PTH は構造上多くの類似性が認められており¹¹⁻¹³⁾これより PLP が PTH とほぼ同様の生理的機能を有すると考えられている¹⁴⁾。一方、高 Ca 血症では、腎不全や呼吸不全をきたしうる。このうち急性発症の高 Ca 血症において、早期に見られる腎機能障害は、腎濃縮能の低下である。これは、ヘレン係蹄における Na 輸送の阻害のため、腎髄質の浸透圧勾配がでなくなることもおよび、vasopressin への感受性が低下し、集合管での水透過性が低下するなどの機序により

多尿および脱水を引き起こし、腎機能を悪化させることが考えられている¹⁵⁾。さらに進行すると、尿管上皮が変性、壊死に陥り、Ca 塩の沈着をきたすことも知られている。自験例の特徴は要約すると、1. 高 Ca 血症が原発巣の治療後一旦回復し、再上昇をきたしたこと、2. 腎、肺、腫瘍壊死部などに石灰沈着および転移巣以外の骨に溶解像が認められたこと、3. 副甲状腺は組織学的に正常であったこと、4. 腫瘍組織中から PLP が検出されたことである。これらより本症例の病態は、腫瘍由来の PLP により引き起こされた高 Ca 血症による腎不全が直接死因と考えられた。以上より、本症例は胆癌生体における高 Ca 血症の成因および病態を示す一例と思われた。

結 語

腎原発巣および肝転移巣より PLP が、検出され、HHM と思われる浸潤性腎移行上皮癌の1例を報告した。

文 献

- 1) 真田壽彦, 伊藤晴夫, 村上光右, ほか: 腎腫瘍と高 Ca 血症. 癌の臨床 26: 455-462, 1980
- 2) Easty GC and Easty DM: Prostaglandins and cancer. Cancer Treat Rev 3: 217-225, 1976
- 3) Cummings KB and Robertson RP: Prostaglandin increased production by renal carcinoma. J Urol 118: 720-723, 1977
- 4) Rosenthal N, Karl L, Insogna J, et al.: Elevations in circulating 1, 25-dihydroxy vitamin D in three patients with lymphoma-associated hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 60: 29-33, 1980
- 5) Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, et al.: Hypercalcemia associated with increased serum calcitriol levels in three patients with lymphoma. Ann Intern Med 100: 1-7, 1984
- 6) Ibbotson KJ and D'Souza SM: Tumor-derived growth factor increases bone resorption in a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. Science 221: 1292-1294, 1983
- 7) Jacobs JW, Simpson E, D'Souza SM, et al.: Identification of transforming growth factors associated with the humoral hypercalcemia of malignancy. Clin Res 31: 502A, 1983
- 8) Sato K, Kasono K, Ozawa M, et al.: Human interleukin 1 alpha (IL-1 α) and parathyroid hormone (PTH) synergistically stimulate bone resorption in vitro and hypercalcemia in mice. J Bone Mineral Res 3: S72, 1988
- 9) Henderson JE, Shustik C, Kremer R, et al.: Immunoreactive parathyroid hormone-like peptide in the plasma of patients with malignancy and with hyperparathyroidism. J Bone and Mineral Res 4: 821 (a), 1981
- 10) Rabbani SA, Yasuda T, Bennett HPJ, et al.: Recombinant human parathyroid hormone synthesized in Escherichia coli. J Biol Chem 263: 1307-1313, 1988
- 11) Yasuda T, Banville D, Hendy GN, et al.: Characterization of the parathyroid hormone-like peptide gene. J Biol Chem 264B: 7720-7725, 1989
- 12) Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, et al.: A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. Science 237: 893-896, 1987
- 13) Mangin M, Webb AC, Dreyer BE, et al.: Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like peptide from a human tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. Proc Natl Acad Sci USA 85: 597-601, 1988
- 14) 本田 聡, 山口 健, 三宅嘉雄, ほか: 悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症. 病理と臨床 7: 125-129, 1989
- 15) 溝口雅康, 小出 輝: 高 Ca 血症性腎症. 腎と透析 27: 135-138, 1989

(Received on August 8, 1990)
(Accepted on November 29, 1990)